

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. P. G E D I G K

Untersuchungen der Kernvolumina der
Hauptstückepithelien und der Nierengewichte
an der ischämisch geschädigten Rattenniere

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg/Lahn

vorgelegt von
Michael Kersten
aus
Meiningen in Thüringen

Marburg 1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. P. Gedigk

UNTERSUCHUNGEN DER KERNVOLUMINA DER HAUPTSTÜCKEPITHELIIEN
UND DER NIERENGEWICHTE AN DER ISCHÄMISCH GESCHÄDIGTEN
RATTENNIERE

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg/Lahn

vorgelegt von
Michael Kersten
aus Meiningen in
Thüringen

Marburg 1966



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am: 15.2.66
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco
Referent: Prof. Dr. med. P. Gedigk
Correferent: Prof. Dr. med. R. Siegert

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

I. Einführung	1
II. Material und Methoden.....	3
III. Ergebnisse	7
A. Histologische Befunde	7
B. Die Veränderungen der Nierengewichte	10
C. Die Veränderungen der Kernvolumina und der Kernoberflächen	11
IV. Erörterung der Ergebnisse	15
A. Zu den histologischen Befunden	17
B. Zu den Veränderungen der Nierengewichte	21
C. Zu den Veränderungen der Kernvolumina und der Kernoberflächen	26
V. Zusammenfassung	30
VI. Tabellen und Abbildungen	32
VII. Literaturverzeichnis	44

I. EINFÜHRUNG

"Akutes Nierenversagen" (S a r r e 1959) und "tubuläre Insuffizienz der Niere" (W o l l h e i m 1959) sind Bezeichnungen, die für die Folgen gleicher pathogenetischer Vorgänge verwendet werden. Unter akutem Nierenversagen und tubulärer Insuffizienz der Niere versteht man ein einheitliches klinisches Syndrom, das durch eine erste oligurische oder anurische Phase gekennzeichnet ist, der eine zweite polyurische Phase folgen kann (R o t t e r und Mitarb. 1962, S a r r e 1959, H o f f 1962). Zur Aufklärung der pathogenetischen Vorgänge, die zu diesem Krankheitsbild führen, sind zahlreiche Untersuchungen durchgeführt worden (siehe bei: W o l l h e i m 1959, B o h l e 1962, R o t t e r und Mitarb. 1962, C a i n und F a z e k a s 1963, T h o e n e s 1964). Die pathologisch-anatomischen Veränderungen sind vorwiegend am Tubulusepithel lokalisiert. Diese Schädigungen können verursacht werden durch entzündlich-toxische Erkrankungen, durch allergische Vorgänge oder durch Veränderungen der Blutzirkulation (W o l l h e i m 1959). Besondere Bedeutung für derartige Tubulus-schädigungen haben Störungen der Blutzirkulation wie z.B. der Schock in dem Stadium der Zentralisation des Kreislaufs, wobei es zu einer erheblichen Minderdurchblutung der Nieren kommen kann (D u e s - b e r g und S c h r o e d e r, 1944). Zu dieser Annahme besteht besondere Berechtigung, da immer wieder bei akuten Blutverlusten (z.B. nach Verkehrsunfällen) das klinische Bild des akuten Nierenversagens beobachtet wird (S a r r e 1955).

Auffällig war bei derartigen Fällen jedoch immer wieder die Diskrepanz zwischen dem schweren klinischen Krankheitsbild und den geringen morphologischen Veränderungen an den Nieren (B o h l e 1962, B o h l e

und Mitarb. 1960). Es ist zwar bekannt, daß die Schäden und die pathologisch-anatomischen Veränderungen vorwiegend am Tubulusepithel lokalisiert sind. Trotzdem konnte am Sektionsmaterial ein den schweren funktionellen Störungen zuzuordnendes morphologisches Substrat nicht immer gefunden werden. Es ist daher damit zu rechnen, daß in den Tubulusepithelien Stoffwechselstörungen vorliegen, die sich mit den klassischen morphologischen Methoden nicht oder nicht vollständig erfassen lassen.

Unsere Tierexperimente sollten dem Studium der verschiedenen Stoffwechselintensitäten der Hauptstückepithelien in der postischämischen Phase einer vorübergehend ischämisierten Niere dienen. Als Ausdruck der verschiedenen Stoffwechselaktivitäten werden Kernvolumenänderungen gewertet. Die Ergebnisse einer statistischen Auswertung einer großen Zahl von Kernvolumina können bei den erwiesenen Wechselbeziehungen zwischen Kernvolumen und Funktionszustand in ihrem mathematischen Ausdruck auch als Hinweis auf den funktionellen Zustand der Hauptstückepithelien beim akuten Nierenversagen gewertet werden (C a s p e r s s o n 1941, J a k o b y 1925, 1942, K r a n t z 1951, P u f f 1952, B e n n i n g h o f f 1949).

Neben den Ergebnissen einer Kernvolumenbestimmung erwarten wir von einer Nierengewichtsbestimmung wichtige Hinweise. Stauungen des Primärharns, "Versickern des Primärharns im Interstitium" (O l i v e r 1951), degenerative Cytoplasmaveränderungen und nachfolgende Durchblutungsstörungen müssen im Anschluß an eine länger dauernde Zirkulationsunterbrechung in einer Gewichtsveränderung ihren Ausdruck finden.

Die Untersuchungen wurden an Ratten durchgeführt. Dabei wurde eine Methode angewandt, durch die ein weitgehend abschätzbarer Schaden an den Tubuli erzeugt

werden konnte. Von den drei obengenannten Ursachen, die zu einem akuten Nierenversagen führen können, entschieden wir uns für Eingriffe an der Blutzirkulation und damit einer Nachahmung "zirkulatorischer Nierenkrisen". Die temporäre Abklemmung des Nierenstiels erwies sich nach der Literatur und einigen Versuchen als die brauchbarste Methode für die Erzeugung eines akuten Nierenversagens. Ähnliche Versuche wurden bereits durchgeführt von: B l e s s i g -1859, B u c h w a l d und L i t t e n 1876, v. W i e s z e n i e w s k i 1912, M a a t z 1934, O p i t z und Mitarb. 1953, M o l z 1956, W a t z 1957, Z i m m e r m a n n 1957, R o t t e r , L a p p und Z i m m e r m a n n 1962, C a i n 1962, C a i n und F a z e k a s 1963.

Das Ausmaß der verursachten Schädigungen wurde mit einer 60 Minuten dauernden Ischämie dabei in solchen Grenzen gehalten, daß die Schädigung von den Tieren überstanden wurde. Die postischämische Versuchszeit läuft klinisch bei der Ratte in zwei Phasen ab: in den ersten 24 Stunden wurde eine ausgeprägte Oligo- bzw. Anurie beobachtet. Im Verlauf des zweiten Tages der postischämischen Phase entwickelt sich eine 4-7 Tage anhaltende Polyurie (K a p o t h 1962).

II. MATERIAL UND METHODEN

Die Versuche führten wir an weiblichen Inzuchtratten (Wistarstamm) durch. Die Tiere waren 3-4 Monate alt und wogen zwischen 110 und 140 Gramm. Vor und während des Versuches erhielten die Tiere "Altromin-R" (Altrogge Spezialfutterwerk Lage) sowie Wasser ad libitum.

Nachdem in Äthernarkose durch einen paravertebralen Schnitt links die Bauchhöhle eröffnet und die linke

Niere vorgelagert war, wurde der Nierenstiel mit einer Diefenbachklemme, deren Branchen mit Ventilgummi überzogen waren, abgeklemmt. Außerdem dekapulierte man die Niere, um Kollateralkreisläufe über die Kapselgefäße auszuschalten. Danach verlagerten wir die Niere wieder in die Bauchhöhle zurück und verschlossen die Wunde mit durchgreifenden Catgutnähten. Nach einer bestimmten Zeit wurde die Gefäßklemme in Äthernarkose wieder entfernt. Die Narkose war stets so tief gehalten, daß die Tiere sofort nach der Operation wieder erwachten. Die Dauer der Operation betrug 5-7 Minuten.

Für die Versuche standen insgesamt 50 Tiere zur Verfügung. Diese wurden in 10 Gruppen eingeteilt. In jeder Gruppe befanden sich somit 5 Tiere. Eine Gruppe diente zur Kontrolle.

Als Dauer der Unterbindung wählten wir 60 Minuten. Diese Zeit wird als "Ischämiezeit" bezeichnet. Nach Abnahme der Gefäßklemme töteten wir die Tiere nach einer Überlebenszeit von 3h, 6h, 12h und 1d, 2d, 3d, 4d, 5d und 7d. Diese Überlebenszeit wird als "Manifestationszeit" (MZ) bezeichnet (O p i t z 1949).

Nachdem die Tiere jeweils nach Ablauf der Manifestationszeit in Äthernarkose dekapitiert waren, wurden beide Nieren sofort entnommen, gewogen und in Formol-Trichloressigsäure (48h bei 4°C) fixiert.

Die Operationen lagen zeitlich so, daß die Tötung nach Ablauf der entsprechenden Ischämiezeit und Manifestationszeit immer morgens zwischen 10 und 11 Uhr erfolgen konnte. Sämtliche Tiere wurden unmittelbar vor der Operation und auch vor der Tötung gewogen.

Nach der Fixierung erfolgte die Entwässerung der Nieren in einer aufsteigenden Alkoholreihe (50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 % jeweils 1 1/2 h). Als Inter-

medien verwendeten wir Methylbenzoat (48h), Benzol (1h) und Benzolparaffin (1h bei 37°C), danach weiches Paraffin (24h) und hartes Paraffin (24h).

Auf eine exakte Einhaltung einer bestimmten Verweildauer der Organe in den verschiedenen Medien wurde im Hinblick auf die vorzunehmenden Kernvolumenbestimmungen genauestens geachtet, da der Einfluß der Fixierungsmittel und der Intermedien von entscheidender Bedeutung für das Kernvolumen ist (E u l i g und M o n d 1953, F e d e r l i n und K ö s t e r 1954, D i e f e n b a c h und F e d e r l i n 1955, M ü l l e r D. und L a n g e 1961). Nach den Ergebnissen von Kernvolumenbestimmungen z.B. an segmentkernigen Leukocyten trat nach Formalinfixierung und Paraffineinbettung gegenüber supravitalen Zellen eine Schrumpfung um 46,3% ein (M ü l l e r D. und L a n g e 1961). Es ist daher leicht vorstellbar, daß bei ungleichmäßiger Behandlung zu vergleichenden Materials erhebliche Fehler in der Kernvolumenbestimmung auftreten können.

Paraffinschnitte wurden in einer Dicke von 10 bis 15 μ hergestellt und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Eine derartige Schnittdicke war erforderlich, um zur Kernvolumenbestimmung nicht angeschnittene Kerne zweifelsfrei in ihrem größten Umfang erfassen zu können.

Für Kernvolumenbestimmungen stehen mehrere Methoden zur Verfügung: Zunächst die von J a c o b y (1925, 1942) entwickelte "Linearmethode", wobei ein bzw. zwei senkrecht aufeinanderstehende Kerndurchmesser mit einem Okularmikrometer bestimmt werden, die zur Berechnung der Kernvolumina mittels Kugelinhaltsformel dienen. Ferner steht die sogenannte "Planimetermethode" von V o s s (1936, 1951) zur Verfügung, wobei die Flächen der Kerne planimetrisch ermittelt werden. P u f f (1952) kombinierte danach für vorwiegend

elliptisches Kernmaterial die "Linearmethode" und "Planimetermethode". Man bezeichnet diese Methode als "kombinierte Methode". Für Kerne, die weder rund noch elliptisch sind, entwickelten später M ü l - l e r und L a n g e (1961) eine Meßmethode, die auf einer Umfang- und Flächenmessung beruht, wobei die Berechnung über ein dreiachsiges Ellipsoid erfolgt.

Bei der Wahl der jeweils anzuwendenden Methode ist von Bedeutung, welches Kernmaterial zu untersuchen ist, und wie eine hinreichend genaue Messung mit geringstem Zeitaufwand möglich ist. Da es sich bei den Kernen der Hauptstückepithelien vorwiegend um runde Kerne handelt, wurde die Planimetermethode angewendet.

Die Kernquerschnitte der Hauptstückepithelien wurden mit einer auf das Okular des Mikroskopes (Ortholux-Leitz, Ölimmersion 100x) montierten Zeicheneinrichtung (Leitz) abgezeichnet. Der Flächeninhalt der abgezeichneten Kernquerschnitte ist dabei in der Tischebene stark vergrößert. Durch Ermittlung des Vergrößerungsmaßstabes zwischen Objekt und gezeichneter Fläche wurde die absolute Größe der Kernquerschnitte sowie daraus mit Hilfe der Kugelinhalts- bzw. Kugeloberflächenformel das Kernvolumen und die Kernoberflächen berechnet. Es wurden von der linken Niere eines jeden Tieres 100 bzw. 150 Kerne gemessen und die Kernvolumina und Kernoberflächen errechnet.

Beim Abzeichnen der Kerne mußte eine Auswahl getroffen werden. Es wurden bei diesen Messungen nur solche Kerne abgezeichnet, deren Chromatinstrukturen und Kernmembranen einwandfrei erhalten waren. Kerne derartiger Zellen, die infolge der 60 Minuten langen Ischämie degenerative Veränderungen aufwiesen, wurden nicht gewertet.

III. E R G E B N I S S E

A. Histologische Befunde

Zu Beginn der postischämischen Phase bei der kürzesten der gewählten Manifestationszeit von 3 Stunden, erscheinen die G l o m e r u l a der untersuchten linken Niere vergrößert. Der deutlich erweiterte Kapselraum ist angefüllt mit teils schaumigen, teils homogenen Substanzen, die sich mit Eosin verstärkt anfärben (Abb. 9).

Später, insbesondere bei der Manifestationszeit von 24 Stunden, nehmen die angequollenen Kapillarknäuel den gesamten vergrößerten Kapselraum ein. Hervorzuheben sind dabei die Veränderungen an den Deckzellen, die bereits bei einer Manifestationszeit von 12 Stunden sichtbar werden und am 1. und 2. Tage am deutlichsten in Erscheinung treten. Die gesamten Zellen erscheinen gequollen; die Kerne weisen eine sichtbare Volumenzunahme auf und haben ein dicht strukturiertes Karyoplasma. Die Nucleoli sind gleichfalls vergrößert. Häufig findet man Einkerbungen der Kernmembranen, so daß die Kerne ein kaffeebohnenähnliches Aussehen erhalten.

Nur ganz vereinzelt findet man bei den kürzeren Manifestationszeiten Erythrocyten in den Kapillarschlingen der Glomerula. Die Kapselräume sind vorwiegend frei von zellulären Bestandteilen. Bei längeren Manifestationszeiten, etwa 2 bis 3 Tage, findet man dann in den Kapillaren der Glomerula z.T. Erythrocyten. Die Quellung der Kapillarknäuel nimmt zu diesem Zeitpunkt schon wieder ab, und der Kapselraum erscheint normal weit. Bei einer Manifestationszeit von 7 Tagen sind keine wesentlichen Veränderungen an den Glomerula mehr zu finden.

An den Hauptstückepithelien sind erst nach einer Manifestationszeit von 6 Stunden die ersten Veränderungen sichtbar. Die Kerne sind vereinzelt stark aufgequollen; das Karyoplasma erscheint transparent. Die Kernmembranen sind bei diesen Kernen oft nicht mehr vollständig. Daneben findet man viele kleiner erscheinenden Kerne. Das Cytoplasma ist zumeist hydrophisch-vakuolig entartet und hat eine schaumig-wabige Struktur. Die Lumina der Tubuli sind in der Rinde leicht erweitert und enthalten besonders in dem marknahen Anteil homogenes mit Eosin vermehrt anfärbbare Substanzen und auch schaumig-wabiges Material.

Bei einer Manifestationszeit von 12 Stunden findet man kaum noch unverändertes Tubulusepithel. Nach einer Manifestationszeit von 1 Tag sind die Kerne dann in der Rinde sichtbar vergrößert und lassen oft deutlich einen zweiten Nucleolus erkennen. Im Mark findet man blasig aufgetriebene Kerne von oft unregelmäßiger Gestalt und häufig mit pseudopodienartigen Ausläufern der Kernmembranen. Viele Kerne wiesen die Zeichen einer Pyknose (Abb. 5) oder Karyolyse auf. Nach einer Manifestationszeit von 2 bis 3 Tagen beherrschen vergrößerte Kerne mit normal erscheinenden Chromatinstrukturen das Bild. Daneben findet man allerdings noch die beschriebenen Kernveränderungen (Abb. 6 und Abb. 7). Am 7. Tag der postischämischen Phase zeigen die Zellkerne der Tubulusepithelien zumeist wieder normale Zustandsbilder. Pyknotisch veränderte und stark blasig aufgetriebene Kerne findet man dann nur noch selten.

Das Cytoplasma der Tubulusepithelien ist nach einer Manifestationszeit von 2 Tagen (Abb. 6) schon wieder dichter strukturiert. Vakuolig degenerierte Plasmabezirke sind schon seltener. Lediglich am 5. Tag der postischämischen Phase sieht man nochmals einige Bezirke mit nekrotisch veränderten Arealen. Nach 7 Tagen

findet man am Cytoplasma keine wesentlichen Veränderungen mehr.

Die L u m i n a der Tubuli erscheinen nach einer Manifestationszeit von 3 Stunden eingeengt. Nach 6 Stunden zeigt sich im Stratum labyrinthicum eine geringe Erweiterung. Nach 12 Stunden erkennt man auch im Mark eine geringfügige Erweiterung der Lichtungen. Daneben findet man auch zahlreiche verquollene Tubuluslichtungen (Abb. 5). Sie sind meist angefüllt mit homogenen, stark rot angefärbten Substanzen und auch mit scholligem Material.

Nach einer Manifestationszeit von 2 Tagen sind die Lumina der Tubuli stark erweitert (Abb. 10), besonders in der äußeren Markschrift. Das Tubulusepithel ist abgeflacht, die Kerne springen oft weit in das Lumen vor; später (Abb. 11 und Abb. 12) sind die Kerne längsoval deformiert und liegen mit ihrem größten Durchmesser parallel zur Basis der Epithelzellen. Die Lumina der Tubuli sind mit Epithelresten angefüllt. Man findet auch gehäuft das schon oben beschriebene Material. Nach einer Manifestationszeit von 5 bis 7 Tagen sind die erweiterten Tubuluslichtungen frei von Inhalt (Abb. 13 und 14).

Das I n t e r s t i t i u m erscheint nach einer Manifestationszeit von 3 Stunden aufgelockert, wie ein Vergleich mit den Präparaten von unbehandelten Nieren zeigt. Sonst sind am Interstitium keine größeren Abweichungen zu erkennen. Im Mark fallen bei allen Manifestationszeiten bis zu 2 Tagen stark erweiterte und prall mit Erythrocyten angefüllte Kapillaren auf. Später ist dieses Bild seltener zu finden. Am 3. Tag der postischämischen Phase sieht man an den glatten Muskelzellen der intrarenalen Arterien vakuolig-hydropische Entartungen, die später nicht mehr vorhanden sind.

B. Die Veränderungen der Nierengewichte

Die Untersuchung der Gewichte der vorübergehend ischämisierten linken Niere zeigt in der postischämischen Versuchszeit deutliche Veränderungen. In der untersuchten Manifestationszeit, im Zeitraum von Null bis zu sieben Tagen nach der Abklemmung des linken Nierenstiels, ist ein zweiphasiger Verlauf sichtbar (Tabelle 1; Abb. 1, durchgezogene Kurve).

Bereits innerhalb der ersten 3 Stunden erfolgt eine erhebliche Gewichtszunahme. Während bei unbehandelten Tieren das Gewicht der linken Niere $0,41 \text{ g} / 100 \text{ g}$ Körpergewicht (KG) beträgt, liegt es bei einer Manifestationszeit von 3 Stunden im Mittel bei $0,6 \text{ g} / 100 \text{ g}$ Körpergewicht. Es besteht also eine Gewichtszunahme um den Faktor 1,4. Danach ist bei den Manifestationszeiten von 6, 12, 24 Stunden wiederum eine Abnahme der Nierengewichte feststellbar mit einem Tiefpunkt bei 24 Stunden mit $0,46 \text{ g} / 100 \text{ g}$ Körpergewicht.

Sodann erfolgt in einer zweiten Phase wieder eine Gewichtszunahme mit einem Höhepunkt bei den Manifestationszeiten von 3 bzw. 5 Tagen ($0,79 \text{ g} / 100 \text{ g}$ Körpergewicht). Bei der längsten der untersuchten Manifestationszeiten (7 Tage) ist mit einem Wert von $0,68 \text{ g} / 100 \text{ g}$ Körpergewicht bereits wieder eine Gewichtsabnahme zu erkennen.

Die Untersuchungen der unbehandelten rechten Nieren zeigen quantitativ ein ganz ähnliches Verhalten wie die der linken, jedoch nicht in so ausgeprägter Weise. Es ist auch hier ein zweiphasiger Verlauf zu erkennen: vgl. Abb. 1, unterbrochene Kurve. Es zeichnet sich eine erste Gewichtserhöhung im Verlauf des ersten Tages ab mit einem Gipfel bei drei Stunden. Während das Gewicht der rechten Niere bei unbehandelten Tieren - berechnet auf 100 g Körpergewicht - $0,4 \text{ g}$ betrug,

zeigt sich eine Gewichtserhöhung nach den ersten drei Stunden auf 0,47 g. Das entspricht einer Zunahme um den Faktor 1,2 (linke Niere Faktor 1,4!). Bei den Manifestationszeiten von 6, 12 und 24 Stunden ist dann eine Abnahme auch der Gewichte der rechten Niere feststellbar.

Ähnlich dem Verhalten der linken Nieren erfolgt im Verlauf des zweiten Tages ebenfalls ein Anstieg; jedoch ist hier der zweite Gipfel nicht so deutlich ausgeprägt. Es wird jetzt nur ein Maximalgewicht von 0,52 g / 100 g Körpergewicht bei einer Manifestationszeit von 3 Tagen erreicht. Dies entspricht einer Zunahme um den Faktor 1,3 (linke Niere: Faktor 1,8). Vom vierten Tage an fällt dann das Gewicht auch der rechten Niere wieder langsam ab.

C. Die Veränderungen der Kernvolumina und Kernoberflächen

In der Abb. 2a sind die arithmetischen Mittelwerte der Kernvolumina der Hauptstückepithelien der einzelnen Manifestationszeiten als Funktion der Zeit zwischen Null und sieben Tagen aufgetragen. In diesem Zeitraum sind zwei voneinander getrennte Veränderungen sichtbar:

Zunächst erfolgt eine rasche Abnahme der Kernvolumina. Ein Minimum wurde bei einer Manifestationszeit von sechs Stunden gefunden. Zu diesem Zeitpunkt ist das Volumen der Kerne im Mittel um 27 % reduziert.

Bereits bei einer Manifestationszeit von 12 Stunden ist wieder eine Zunahme der Kernvolumina festzustellen. Am Ende des ersten Tages ist sodann das Volumen der Kontrolltiere überschritten. Die Volumenzunahme erreicht ihr Maximum am Ende des zweiten Tages mit $128 \mu^3$. Damit ist eine Volumenvergrößerung von 14,4 %

gegenüber der Norm eingetreten. Am dritten Tage ist dann wieder eine Volumenabnahme sichtbar, und am siebten Tage ist das Ausgangsvolumen wieder erreicht.

Das Verhalten der Kernvolumina innerhalb der Tierkollektive der einzelnen Manifestationszeiten wurde in Gaußschen Verteilungskurven (Abb. 3) und in Summenkurven (Abb. 4) sichtbar gemacht:

Die Abb. 3 zeigt schon bei einer Manifestationszeit von drei Stunden Veränderungen: Der Gipfel ist etwas abgeflacht und der Scheitel der Kurve ist gering nach links verlagert. Bei einer Manifestationszeit von sechs Stunden ist die Verlagerung nach links am deutlichsten ausgeprägt. Kleinere Kernvolumina herrschen zu diesem Zeitpunkt vor. Die Gaußschen Verteilungskurven der folgenden Manifestationszeiten lassen dann eine entgegengesetzte Änderung erkennen: Es entwickelt sich eine Rechtsverschiebung, was sich deutlich am Verlauf des rechten Schenkels erkennen läßt. Das wird bereits bei 12 Stunden gegenüber der Verteilung der Normaltiere (unterbrochene Kurve der Abb. 3) sichtbar. Dies ist besonders ausgeprägt am ersten und am zweiten Tage, zu einem Zeitpunkt also, da das arithmetische Mittel der Kernvolumina den höchsten Wert erreicht hat. Bis zum 7. Tag nähert sich das Bild der Mengenverteilungskurven wieder der Norm.

Die Summenkurven (Abb. 4) zeigen gleichfalls das Verhalten der Kernvolumina zu den verschiedenen Manifestationszeiten. Die durchgezogene Kurve stellt jeweils das Verhalten der Kerne der entsprechenden Manifestationszeit dar. Durch die unterbrochene Kurve wird jeweils das Verhalten der Volumenverteilung der Normaltiere sichtbar gemacht. Die Lage der Kurve im Verhältnis zu der Kurve der Normaltiere (unterbrochene Kurve) gibt Auskunft über das Gesamtvolumen des Kernkollektivs der Kontrolltiere bzw. über das arithmetische Mittel

der Kernvolumina. Die Steilheit des Kurvenanstiegs gibt Auskunft über die Konzentration der Kernvolumina um einen Gipfelwert.

Bei 3 Stunden ist eine Linksverlagerung sichtbar. Diese Linksverlagerung ist noch deutlicher ausgeprägt bei 6 Stunden. Zu diesem Zeitpunkt erreicht die Summe aller Volumina nicht den Wert der Normaltiere.

Bei einer Manifestationszeit von 12 Stunden erreicht der Wert der Summe der Volumina bereits wieder den Wert der Normaltiere. Dabei ist die Konzentration um den Gipfelwert sehr schwach ausgeprägt.

In den folgenden Manifestationszeiten bis zu 5 Tagen ist das Bild qualitativ einheitlich. Die Summe der Kernvolumina ist gegenüber der Norm vergrößert. Der obere Schenkel der Summenkurve ist nach rechts verlagert. Das besagt, daß die Zahl der größeren Kernvolumina überwiegt.

Am 7. Tage besteht dann in der Verteilung der Kernvolumina und im Gesamtvolumen wieder eine völlige Angleichung an die Norm, nachdem am 5. Tage nochmals ein geringes Überwiegen kleinerer Kerngrößen sichtbar wurde.

In der Abb. 2b ist das Verhalten der Kernoberflächen der Hauptstückepithelien als Funktion der Zeit zwischen Null und sieben Tagen dargestellt. Die Kurve (unterbrochene Linie) zeigt im wesentlichen den gleichen Verlauf wie die Kurve der Kernvolumina (durchgezogene Linie). Da zwischen dem Kugel-(Kern-)volumen und der Kugel-(Kern-)oberfläche eine exponentielle Beziehung besteht, sind die Kurven nicht zur Deckung zu bringen. Die Kernvolumenabnahme im Bereich von 6 Stunden und die Kernvolumenzunahme in Bereich von 1 bis 6 Tagen

sind von einer weniger starken Änderung der Oberflächenwerte gefolgt.

Um die Beziehungen der Kernvolumina zu den Kernoberflächen deutlich zu machen, wurde der Quotient Kernvolumina / Kernoberflächen ermittelt. Dieser Quotient ist als Funktion der Zeit von Null bis zu sieben Tagen aufgetragen (Abb. 2b):

Im Bereich des ersten halben Tages nach der vorübergehenden Ischämie ist der Quotient kleiner als normal. Das ist der Fall zu einem Zeitpunkt, da das Kernvolumen seinen niedrigsten Wert aufweist (6 Stunden). Das bedeutet, daß der Volumeneinheit Kern eine größere Oberfläche zugeordnet ist.

In der Zeit von 2 bis 6 Tagen ist diese Beziehung umgekehrt. Der Quotient ist größer als bei Normaltieren. Das bedeutet, daß pro Volumeneinheit eine kleinere Kernoberfläche zur Verfügung steht.

IV. ERÖRTERUNGEN der ERGEBNISSE

=====

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, mit Hilfe des Tierexperimentes einen Beitrag zur Aufklärung der pathogenetischen Vorgänge des akuten Nierenversagens zu liefern. Es sollte durch einen zeitlich begrenzten Eingriff in die Blutzirkulation der Niere, durch eine vorübergehende Ischämie, beim Menschen häufig Ursache des akuten Nierenversagens, die sogenannte "postischämische Nephrose" (R o t t e r) oder die sogenannte "Schockniere" nachgeahmt werden.

Unterbindung und Abklemmung des Nierenstiels wurde früher schon häufig durchgeführt: B l e s s i g (1859) fand bei derartigen Experimenten Parenchymnekrosen und folgerte, daß die Nierenarterie für die Ernährung und Funktion des Organs von großer Wichtigkeit sei. B u c h w a l d und L i t t e n (1876) führten die bei der Abklemmung der Nierenarterie auftretenden Nekrosen auf Sauerstoffmangel zurück. Schon v. W i e s - z e n i e w s k i (1912) fand bei derartigen Untersuchungen mit vitaler Färbung charakteristische Unterschiede zwischen geschädigten und normalen Zellen. M a a t z (1934) untersuchte die Spätfolgen nach vorübergehender Abklemmung der Nierenarterie und beschreibt eine hochgradige Schrumpfung der Nieren: Nach sechs Monaten fand er normales Nierenparenchym nur noch auf die Nierenpole beschränkt. Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen experimenteller hypoxämischer Nierenschädigung von M o l z (1959) zeigen eine besondere Empfindlichkeit der Hauptstückepithelien gegen Sauerstoffmangel.

In jüngerer Zeit wurden entsprechende Experimente mit speziellerer Zielsetzung durchgeführt. So versuchten Z i m m e r m a n n (1957), R o t t e r und Mitarb. (1962), C a i n und F a z e k a s

(1963 a,b) sowie T h o e n e s (1964) die pathogenetischen Faktoren der klinischen Symptome des akuten Nierenversagens zu ergründen. Z i m m e r - m a n n sah eine besonders schnelle Ausbildung der Nekrosen nach temporärer Ischämie bei der anschließenden Wiederdurchblutung. S h e e h a n (1959) machte die gleiche Beobachtung und fand, daß bei der Wiederdurchblutung plasmatische Bestandteile in die vorher ischämisierten Bezirke eingeschwemmt wurden, die die katabiotischen Vorgänge in den geschädigten Zellen beschleunigen. Eine Bedeutung komme hierbei dem Ca-Ion zu, das im späteren Nekrosezentrum intrazelluläre Gerinnungssysteme aktiviere und so eine Koagulationsnekrose einleite. Andere Autoren betonen, daß außerdem durch die Wiederdurchblutung Fermentsysteme an die hypoxämisch geschädigten Zellen herangebracht werden, die die Strukturen der Zellen auflösen (Heterolyse; vgl. E. M ü l l e r 1955). Von C a i n und F a z e k a s (1963) wurden die Entstehung und Ursache der Tubulusektasie und die Restitutionsvorgänge an der vorübergehend ischämisierten Rattenniere untersucht, während T h o e n e s (1964) mikromorphologische Studien an derartig geschädigten Nieren durchführte.

Hier sollen nun zunächst die festgestellten Veränderungen am Cytoplasma, an den Nierengewichten und an den Kernvolumina bzw. den Kernoberflächen besprochen werden.

A. Zu den histologischen Befunden

Der Erörterung der Meßergebnisse der Nierengewichte und der Kernvolumina soll zunächst eine Betrachtung der histologischen Beobachtungen vorangestellt werden.

Erstmals bei einer Manifestationszeit von 6 Stunden werden zahlreiche nekrotische Veränderungen sichtbar. Neben Karyolyse, Karyorhexis und Pyknose wurde besonders das hydropisch-vakuolige Cytoplasma beschrieben. Diese Veränderungen sind bei Manifestationszeiten von 12 und 24 Stunden am stärksten ausgeprägt. Daneben findet man aber auch Bezirke, die geringe oder gar keine Schädigungen zeigen. Diese Beobachtungen decken sich mit den Berichten von R o t t e r und Mitarb. (1962) und C a i n und F a z e k a s (1963 a), Nach einer Manifestationszeit von 7 Tagen konnten keine Nekrosen und andere degenerative Veränderungen am Cytoplasma mehr gefunden werden. Wie kommt es nun zur Ausbildung derartigen Veränderungen?

Die schädigende Wirkung der temporären Ischämie beruht auf einem Mangel von Sauerstoff und Nährstoffen. Den dabei auftretenden Zellschäden liegt ein komplexes Geschehen zugrunde. Die Anteile der Einzelfaktoren der Schädigung lassen sich dabei nur schwer abschätzen. Sicher ist nur, daß eine Behinderung des Zellstoffwechsels zu einer Schädigung der Zellstrukturen führt (B ü c h n e r 1944, S t r u g o l d 1944). - Außerdem wurde das Nierenparenchym bei den vorliegenden Untersuchungen nicht nur einem Energiemangel ausgesetzt, sondern zusätzlich wurde der Abtransport von Stoffwechselprodukten verhindert; es bestand ein verminderter "S p ü l e f f e k t" des Blutes (L e t t e r e r 1959). Dieser Umstand wirkte ebenfalls als pathogenetisches Prinzip im Sinne der

Begünstigung katabiotischer Stoffwechselvorgänge. Alle diese Störungen führen zu einer e n e r g e - t i s c h e n I n s u f f i z i e n z der Zelle und zu Stoffwechselveränderungen, die als Ursache einer "ungeordneten Einwässerung" in das Cytoplasma anzusehen sind (B e c k e r und N e u b e r t 1959).

Bei diesen Störungen spielt, wie elektronenmikroskopische Befunde nach temporärer Ischämie (T h o e - n e s 1964) und nach einer Dauerischämie (T o t o - v i ć 1965) der Rattenniere zeigen, eine Schwellung der Mitochondrien eine besondere Rolle: Die Veränderungen erkennt man vorwiegend an einer Ausweitung und Aufhellung des Binnenraumes der Mitochondrien, wobei die Cristae mitochondrales ihr schmales Profil behielten. Die Außenmembran der Mitochondrien blieb selbst bei starken Schwellungsgraden geschlossen, so daß eine Größenzunahme des Durchmessers der Mitochondrien in der Regel um das 3- bis 6-fache der Norm (auf ca. 1-2 μ), manchmal sogar auf ca. 5 μ gemessen wurde.

Die dabei auftretenden Änderungen des H y d r a t a - t i o n s z u s t a n d e s der Zelle werden mit der Störung des zellulären Ionenhaushaltes in Verbindung gebracht (B r u c k 1962, 1963). Besonders eine Störung des normalen Na^+ - und K^+ -Ionenverhältnisses zwischen dem Extra- und Intrazellulärraum hat eine Änderung des Hydratationszustandes zur Folge. Es gelangen bei anhaltenden Störungen des Energiestoffwechsels mehr Na-Ionen in das Zellinnere als K-Ionen nach außen. Es wird dadurch mehr Wasser in das Zellinnere aufgenommen. Für die Tubuluszelle der Niere wird diese Störung des Hydratationszustandes noch dadurch kompliziert, daß aufgrund ihrer Funktion durch die Zelle hindurch ein vielfaches ihres eigenen Volumens an Flüssigkeit transportiert wird. Dieser ver-

mehrte Ionen- und Wasserwechsel durch die Zelle ist schon normalerweise mit einem gesteigerten Energiebedarf verbunden, so daß bei Energiemangelzuständen - also auch bei unseren Versuchen - die Tubulusepithelien besonders empfindlich reagieren und bevorzugt hydropische Umwandlungen zeigen (R o t t e r und Mitarb. 1962, C a i n und F a z e k a s 1963a, T h o e n e s 1964).

Bei anhaltenden Stoffwechselstörungen ergeben sich auch Veränderungen am Eiweiß der Zelle selbst. Man muß sich dann die an den Mitochondrien begonnene Wasserbewegungsstörung als auf die gesamte Zelle ausgedehnt denken; es bilden sich dann überall im Cytoplasma Vakuolen. Dieser Zustand wird als "vakuolige Degeneration" bezeichnet (K e t t l e r 1950, D o e r r und B e c k e r 1951). Die Zelle geht schließlich zugrunde. Die Zelleichen werden in Bruchstücken in die Tubuluslichtung abgegeben und führen zu der von C a i n und F a z e k a s (1963a) beschriebenen Viskositätserhöhung des Primärharnes durch Eiweißanreicherung zellulären Ursprungs.

Wie kommt es nun, daß bei hypoxämisch geschädigten Nieren neben total nekrotischen Tubulusabschnitten solche gefunden werden, die keine morphologischen Veränderungen aufweisen? Auch elektronenmikroskopische Aufnahmen lichtmikroskopisch nicht veränderter Bezirke zeigen häufig keine morphologischen Schäden der Zellstrukturen (T h o e n e s 1964). Hier scheint die jeweilige Stoffwechselsituation der Zelle von Bedeutung zu sein. Da die Zellschädigung vorwiegend auf einer energetischen Insuffizienz beruht, müssen die einzelnen Zellen der Tubulusepithelien zum Zeitpunkt der Ischämie einen unterschiedlichen Energiebedarf aufweisen (T h o e n e s 1964). Der augenblickliche Energiebedarf wäre demnach für das Ausmaß der Zellschädigung ver-

antwortlich. Die Ursache für einen solchen unterschiedlichen Energiebedarf kann man in einer alternierenden Tätigkeit der Tubulusepithelien suchen. Die Mitteilung von Bachmann und Böлке (1955), die Unterschiede im färberischen Verhalten des Cytoplasmas der Tubulusepithelien fanden und von Bucher (1960), der über Variationen der Kerngrößen der Tubulusepithelien innerhalb eines Querschnittes berichtet, sprechen für ein "alternierendes Verhalten" (Bachmann) der einzelnen Zellen bestimmter Nephronteile. Eine unterschiedliche Empfindlichkeit der Tubuluszellen gegenüber einer temporären Ischämie mit zum Teil erheblichen morphologischen Schäden neben teilweise wenig oder gar nicht geschädigten Zellen würde durch eine derartige alternierende Tätigkeit der Tubuluszellen eine Erklärung finden. Von Rottler und Mitarb. (1962) wird noch das unterschiedliche Zellalter dafür verantwortlich gemacht.

Die Architektur der Nephronen wird durch diese Vorgänge teilweise erheblich gestört. Die entstandenen Defekte der Tubuluswandungen (Tubulorhexis; Olivier und Mitarb. 1951), lassen Primärharn in das Interstitium einsickern. Dieser Vorgang wird im nächsten Kapitel erörtert.

Zusammenfassend kann man über die Veränderungen am Cytoplasma feststellen, daß es infolge einer Hypoxydase und eines verminderten Spüleffektes zu einer stark katabiotischen Stoffwechsellage in der vorher ischämisierten linken Niere kommt. Diese führt über eine energetische Zellinsuffizienz zu Änderungen des Hydratationszustandes des Cytoplasmas mit allen seinen Folgen (Zellhydrops). Stark geschädigte Zellen gehen zugrunde. - Die möglicherweise alternierende Tätigkeit der Tubulusepithelien erklärt die unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber der Ischämie.

B. Zu den Veränderungen der Nierengewichte

Die Gewichte der linken Niere zeigen nach der temporären Ischämie - als Funktion der Zeit aufgetragen - einen zweiphasigen Verlauf (durchgezogene Kurve der Abb. 1). Es sind zwei Maxima von Gewichtserhöhungen sichtbar: zur 6. Stunde und zwischen dem 3. und 5. Tag. Es soll zuerst die Ursache der ersten dieser beiden Gewichtserhöhungen geklärt werden:

Nach Beendigung der temporären Ischämie herrscht in dem Organ eine Stoffwechselsituation, die durch die Eigentümlichkeit der Angioarchitektur durch chemisch-neurale Reaktionen ein Maximum an Durchblutung herbeiführt. Vermutlich kommt es nach dem so starken Reiz der einstündigen Ischämie zu einer Lähmung der Gefäßnerven der Endstrombahn (R i c k e r und R e g e n d a n z 1921). Die Kapillaren sind dabei maximal erweitert. Nach der Wiederdurchblutung hat sich vermutlich ein solcher Zustand ausgebildet, der dann über die anfängliche prästatische Hyperämie zu einer Stase führt. Auch bei einer verlangsamten Blutströmung, in noch größerem Ausmaß während einer Stase, werden die Kapillaren für Blutbestandteile vermehrt durchlässig (I l l i g 1954/55). Die Folge ist ein Einströmen von Blutflüssigkeit und niedermolekularen Plasmaeiweißen in das peritubuläre Gewebe. Erst nach Lösung der Stase, nach einer Manifestationszeit von 3 Stunden, werden diese Bestandteile wieder in das Blut zurückdiffundieren und mit dem Blutstrom abtransportiert.

Die Gewichtserhöhung, die in den ersten 3 Stunden nach Beendigung der temporären Ischämie sichtbar wurde, ist also vermutlich die Folge des vermehrten Einströmens von Plasmabestandteilen in das Interstitium der Niere während einer vorübergehenden Stase. Die diffus hydropische Umwandlung der Tubulusepithelien

ist bei einer Manifestationszeit von 6 und 12 Stunden am stärksten ausgeprägt (Abb. 5). Möglicherweise ist diese Ansammlung von Wasser in den Zellen auch für eine Gewichtszunahme verantwortlich.

Die rechten unbehandelten Nieren (unterbrochene Kurve der Abb. 1) zeigen ein gleichsinniges, wenn auch viel weniger ausgeprägtes Verhalten ihrer Gewichtskurven. Dieses gleichsinnige Verhalten des kontralateralen Organs ist ein Phänomen, das besonders erörtert werden muß. Offensichtlich reagiert das Gefäßsystem der rechten unbehandelten Niere in der ersten postischämischen Phase in der gleichen Weise, wie das soeben von der geschädigten Niere beschrieben wurde. Man muß an zwei Vorgänge denken, die ein derartiges Geschehen in der gesunden Niere induzieren können. Einmal kann ein humoraler Mechanismus dafür verantwortlich sein. Andererseits muß an einen nervös-reflektorischen Mechanismus gedacht werden, der von der geschädigten Niere ausgeht. Dies zeigen Experimente von K o s l o w s k i (1962), der infolge kurzfristiger traumatischer Reize am Oberschenkel von Ratten funktionelle Änderungen am Nierenparenchym feststellte, die er auf nervös-reflektorische Mechanismen zurückführte. Der nervale Einfluß auf die Nierentätigkeit ist auch aus der Klinik bekannt. Es sei nur erwähnt, daß es bei einseitiger Uretersteineinklemmung nicht nur zu einer Anurie der betroffenen Niere, sondern gleichzeitig zu einer Anurie der kontralateralen Niere kommen kann (H o f f 1962).

Die zweite Phase der Nierengewichtserhöhung beginnt nach 24 Stunden (Abb. 1). Das Maximum liegt bei 5 Tagen. Danach fällt das Nierengewicht zum 7. Tag der postischämischen Phase hin wieder ab. In diesem Zeitraum besteht eine deutliche Ektasie der Tubuli, die im wesentlichen mit gestautem Primärharn und Zelltrümmern angefüllt sind (Abb. 11, 12, 13). Über diese

Nephrohydrose nach einstündiger Ischämie der Ratten-
niere liegen schon ausführliche metrische Messungen
vor (W a t z 1957, R o t t e r und Mitarb. 1962,
C a i n und F a z e k a s 1963 a). Danach beginnt
die Tubulusektasie am ersten Tag der postischämischen
Phase und erreicht am 3. bzw. 4. Tag ein Maximum. So-
dann bildet sich dieser Zustand bis zum 7. Tag wieder
zurück. Die Nierengewichte zeigen demnach - als Funk-
tion der Zeit betrachtet - ein gleichsinniges Verhal-
ten wie der Grad der Nephrohydrose in diesem Zeitraum.
Möglicherweise ist diese Ansammlung von Primärharn in
den erweiterten Tubuluslichtungen für die zweite Phase
der Nierengewichtserhöhung mit verantwortlich. Ver-
schiedene pathogenetische Faktoren, die zu einer der-
artigen Nephrohydrose nach temporärer Ischämie führen
können, sind zu diskutieren:

a. Resorptionsstörungen der Tubulusepithelien
führen zu Z y l i n d e r b i l d u n g in den Tu-
buluslichtungen und bedingen dadurch einen Harnstau
(S t a e m m l e r 1956, K e t t l e r und Mitarb.
1958). Nach R o t t e r und Mitarb. (1962) findet
man in der Ischämieniere nur wenig Zylinder, so daß
diese bei der Entstehung einer Nephrohydrose mehr ei-
ne untergeordnete Rolle spielen dürften.

b. Die Ausbildung einer Tubulusektasie werde
weiterhin begünstigt durch eine e n e r g e t i s c h
bedingte I n s u f f i z i e n z der Flüssigkeits-
abgabe aus den Tubuluszellen in die intertubulären
Kapillaren (R o t t e r und Mitarb. 1962). Diese
energetische Zellinsuffizienz wirkt sich in einer ba-
salen Abgabestörung und Erlahmung des "Flüssigkeit-
Endstreckentransportes" aus (C a i n und F a z e -
k a s 1963a). Der normale Elektrolyt- und Wassertrans-
port von den basalen Zellabschnitten der Tubulusepi-
thelien in die peritubulären Kapillaren ist ein akti-
ver Vorgang und kann in der ischämisch geschädigten
Niere nicht mehr in vollem Umfange ablaufen. Es ent-
steht ein Zellhydrops und schließlich eine Überfüllung

der Tubuli mit Flüssigkeit, die normalerweise transzellulär abtransportiert wird.

c. Zu einer Erschwerung des Harnabflusses und damit zu einer Nephrohydropse, führt vor allem eine Viskositäts-erhöhung des Primärharnes, die durch die abnorme Eiweißanreicherung desselben mit zellulären Bestandteilen bedingt ist (C a i n und F a z e k a s 1963a). Man kann dagegen mit Hilfe des Hagen-Poiseuilleschen Gesetzes, das die Durchströmungsverhältnisse von Flüssigkeiten in Röhrensystemen mathematisch darlegt, nachweisen, daß die Annahme von C a i n für die Ischämieniere möglicherweise nicht zutrifft (T h o e n e s 1964). Eine Erhöhung der Viskosität um ein vielfaches der Norm wird durch eine relativ geringfügige Erweiterung der Tubuluslichtungen ausgeglichen. Dieser Zusammenhang hat seine Ursache darin, daß der Radius der Tubuli in das Hagen-Poiseuillesche Gesetz mit der vierten Potenz eingeht, die Viskositätskonstante dagegen nur ein lineares Verhalten zeigt. Die Viskositäts-erhöhung des Intermediärharns braucht also nicht unbedingt zur Entstehung einer Nephrohydropse beizutragen.

d. Weitere ursächliche Faktoren für die Erweiterung der Tubuluslichtungen um den 3. und 4. Tag der postischämischen Phase sind zu nennen: klinisch befinden sich die Tiere in einem polyurischen Stadium (K a b o t h 1963), d.h. eine v e r s t ä r k t e F i l t r a t i o n füllt die Nierenkanälchen an. Auch sind zu diesem Zeitpunkt die zum Teil schon regenerierten Epithelien noch nicht voll funktionsfähig (N o l t e n i u s 1962), so daß die Rückresorptionsvorgänge noch nicht in vollem Umfange anlaufen können. - Weiterhin haben C a i n und F a z e k a s (1963b) bei der Untersuchung der Regenerationsvorgänge nach einstündiger Nierenischämie ü b e r s c h i e s s e n - d e Z e l l n e u b i l d u n g e n gefunden, die stellenweise obturierendes Ausmaß erreicht haben sollen. Derartige Regenerationsprozesse können auch zu einer

stauungsbedingten Dilatation oberhalb gelegener Kanälchenabschnitte führen.

Über den Entstehungsmechanismus der Tubulusektasie beim experimentell erzeugten akuten Nierenversagen hat sich also eine einheitliche Meinung noch nicht durchgesetzt. Sicher führt aber die Ansammlung von Intermediärharn in den stark erweiterten Tubuli zu der bei den vorliegenden Untersuchungen festgestellten Gewichtserhöhung.

Weiterhin kann das Nierengewicht erhöht werden durch Eindringen von Tubulusharn in das peritubuläre Gewebe: "die Niere uriniert in die Niere" (S a r r e 1959, H o f f 1962). An den Stellen stärkster morphologischer Schäden der Tubulusepithelien (Tubulorhexis; O l i v e r 1951) ist ein passives Eindringen von Intermediärharn in das Nierenparenchym verständlich. Daneben finden sich aber die schon erwähnten weniger oder gar-nicht geschädigten Tubulusepithelien, die auch elektronenmikroskopisch wenig alterierte cytoplasmatische Feinstrukturen zeigen (T h o e n e s 1964). Hier ist ein Übergang von Tubulusharn in das Interstitium, der zu einer Gewichtserhöhung des geschädigten Organs beitragen könnte, weniger wahrscheinlich.

Wie die Abb. 1 zeigt, nimmt auch die rechte, nicht geschädigte Niere an der zweiten Phase der Gewichtserhöhung teil. Diese Gewichtserhöhung unterscheidet sich quantitativ jedoch deutlich von der linken, geschädigten Niere. Es ist anzunehmen, daß diese Gewichtserhöhung am ehesten auf einer kompensatorischen Übernahme der Funktion des kontralateralen, vorübergehend geschädigten Organs beruhen kann.

Z u s a m m e n f a s s e n d kann also die erste Phase der Gewichtserhöhung der linken Niere mit einer

vorübergehenden Stase erklärt werden. Blutplasmabestandteile verlassen dann die Endstrombahn und gelangen in das peritubuläre Gewebe. Daneben kann auch die infolge Wassereinlagerung beobachtete hydropisch-vakuolige Umwandlung des Cytoplasmas zu einer Gewichtserhöhung des geschädigten Organs beitragen. Die zweite Phase der Gewichtserhöhung der linken Nieren wird auf die sehr ausgeprägte Nephrohydropose und auf das Eindringen von Tubulusharn in das Interstitium zurückgeführt. Die gleichsinnigen - wenn auch weniger ausgeprägten - Gewichtszunahmen der rechten Nieren werden teils durch nervös-reflektorische Mechanismen, teils durch kompensatorische Übernahme der Funktion des geschädigten Organs erklärt.

C. Zu den Veränderungen der Zellkernvolumina

Die Veränderungen der Zellkernvolumina in der postischämischen Zeit laufen ebenfalls in zwei Phasen ab (Abb. 2a). Die erste Phase ist gekennzeichnet durch eine Abnahme der Kernvolumina mit einem Minimum bei 6 Stunden. Die zweite Phase zeigt eine erhebliche Zunahme der Kernvolumina mit einem Maximum bei 2 Tagen. Zunächst soll die Ursache der ersten Phase erörtert werden.

Man betrachtet den Zellkern als den Mittelpunkt des Stoffwechselgeschehens (C a s p e r s s o n 1935). Seine Veränderungen in der postischämischen Phase der Untersuchungen gestatten einen Einblick in die Stoffwechselaktivität der Zelle. Zwischen dem Zellkern und dem Cytoplasma besteht eine Wechselwirkung, und es ist eine morphologische Deutung des Stoffaustausches zwischen beiden durch die Analyse der Äquivalenzbilder schon öfters versucht worden. In welchem Ausmaß der Kern allerdings auf die Tätigkeit des Cytoplasmas einwirkt, und inwieweit er an der Umgestal-

tung und Neuproduktion von Stoffen teilnimmt, ist noch nicht in vollem Umfang bekannt.

Die Behinderung des Zellstoffwechsels, die bei der Erörterung der morphologischen Schäden am Cytoplasma beschrieben wurde, hat auch bedeutenden Einfluß auf den Zellkern. Der Zellkern als der unter normalen Verhältnissen aktivste Mittelpunkt des Zellstoffwechsels wird durch diese vielfältigen Störungen in seiner Funktion stark behindert. Die ihm noch zur Verfügung stehende geringe Energiereserve dürfte unter solchen Umständen nur noch zur Erhaltung der eigenen Struktur verwandt werden. Alle anderen Funktionen werden eingeschränkt. Durch die Volumenverminderung der Zellkerne wird gleichzeitig die Kernoberfläche stark reduziert und dadurch der wechselseitige Kontakt zum Cytoplasma der verringerten Stoffwechselaktivität angepaßt.

Man kann also in der Kernvolumenverminderung in der ersten Phase der postischämischen Zeit einen Anpassungsvorgang der Zellkerne an die zu diesem Zeitpunkt herrschenden Energiemangelzustände sehen.

Auf die Phase der Volumenverminderung folgt die zweite Phase mit einer erheblichen Vergrößerung der Kernvolumina mit einem Maximum am 2. postischämischen Tag (Abb. 2a). Die Untersuchungen von J a c o b y (1925, 1942) haben den Zusammenhang zwischen Zelleistung und Kerngröße eindeutig dargestellt. Dieser wird besonders deutlich bei anormaler Belastung des Organismus oder auch nur bestimmter Organe: G ö s s n e r und Mitarb. (1951) fanden im Verlauf experimenteller Amyloidose neben einer besonderen mitotischen Aktivität vor allem auch Kernvolumenvergrößerungen. Sie deuteten diese Erscheinungen im Sinne von B e n n i n g h o f f s (1949) "funktionellem Kernödem", da diese Vorgänge jeweils in einer Oberflächenver-

größerung der Kerne und der Zellgrenzflächen ihren Hauptsinn hätten. Die akute Stoffwechselsteigerung sei der auslösende Faktor bei derartigen Reaktionen der Gewebe. Untersuchungen bei partieller Hepatektomie zeigen ein entsprechendes Verhalten der Zellkerne (G r u n d m a n n und B a c h 1960). Man fand auch hier ein zahlenmäßiges Ansteigen der Kerne mit höherem Volumen.

Die bei den vorliegenden Untersuchungen in der zweiten postischämischen Phase auftretenden größeren Kernvolumina sind ebenfalls als Ausdruck einer verstärkten anabiotischen Stoffwechselaktivität zu werten. Die geregelten Stoffwechselvorgänge in der Zelle wie Atmung, Resorption, Abbau, Umbau und Neuaufbau der Stoffe sowie deren partielle oder totale Ausscheidung, werden in der zweiten postischämischen Phase besonders beansprucht. Die mit der Volumenvergrößerung der Kerne einhergehende Oberflächenvergrößerung derselben, die infolge der Kugelgestalt der Kerne ganz beträchtlich ist, ist eine der Grundbedingungen jeder biologischen Arbeitsleistung.

Welches sind nun die besonderen Anforderungen, die in der zweiten postischämischen Phase an die Tubulusepithelien und damit besonders an die Zellkerne gestellt werden? Zwei Vorgänge erfordern eine erhöhte Stoffwechselleistung in der geschädigten Niere:

1. die Regenerationsvorgänge
2. die erhöhte Funktionsbelastung der nur reversibel geschädigten Tubulusepithelien.

Die R e g e n e r a t i o n s v o r g ä n g e an den Tubulusepithelien nach einstündiger Ischämie der Rattenniere sind von C a i n und F a z e k a s (1963b) untersucht worden. Danach erreichen dieselben im Bereich der Hauptstückepithelien ein Maximum nach

2,5 Tagen. Zu diesem Zeitpunkt herrschen nach den vorliegenden Messungen die größten Kernvolumina vor (Abb. 2a), die sicher durch eine verstärkte RNS- und Eiweißsynthese bedingt sind, um die zerstörten cytoplasmatischen Strukturen wieder aufzubauen.

Die erhöhte Funktionsbelastung der Tubulusepithelien in der zweiten postischämischen Phase hat mehrere Ursachen. Die vorangegangene Oligo- bzw. Anurie (klinische Daten über experimentelles akutes Nierenversagen der Ratte bei K a b o t h 1963) hat zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels an osmotisch wirksamen und harnpflichtigen Substanzen geführt. Diese Substanzen erscheinen in der nun eintretenden polyurischen Phase in unphysiologisch hohen Konzentrationen im Primärharn. Dies stellt eine besondere Anforderung an die Rückresorptionskapazität der Tubulusepithelien dar, die sich auch in einer Volumenzunahme der Kerne zeigt.

Außerdem müssen die nur reversibel geschädigten Tubulusepithelien die Funktion der zugrunde gegangenen Zellen mit-übernehmen. Letztlich sind die inzwischen regenerierten Epithelien noch nicht voll funktionsfähig (N o l t e n i u s 1960), so daß die diesbezüglichen Funktionsausfälle auch noch die voll funktionsfähigen Zellen belasten.

Z u s a m m e n f a s s e n d kann man also sagen: Die Veränderungen der Kernvolumina laufen in zwei Phasen ab. Die erste Phase mit einer Verminderung der Kernvolumina wird als ein Anpassungsvorgang der Zellkerne an Energiemangelzustände gedeutet. Die sich anschließende Vergrößerung der Zellkerne ist Ausdruck der verstärkten anabiotischen Stoffwechselaktivität im Nierenparenchym, die auf die vielfältigen Regenerationsvorgänge und die erhöhte Funktionsbelastung der Tubulusepithelien zurückgeführt wird.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Eine vorübergehende temporäre Ischämie (60 Minuten) der linken Niere wurde an 50 Ratten durchgeführt. Die Tiere wurden nach einer Überlebenszeit (Manifestationszeit) von 3 Stunden bis 7 Tagen getötet.

- 1.) Folgende Untersuchungen und Messungen wurden in diesem Zeitraum durchgeführt:
 - a. Histologische Beschreibung der geschädigten Niere.
 - b. Bestimmung der Gewichte beider Nieren.
 - c. Messung der Kernvolumina und Kernoberflächen der Hauptstückepithelien der geschädigten Niere.
- 2.) Untersuchungsergebnisse:
 - a. An den Glomerula und besonders an den Tubulusepithelien kam es zu erheblichen Strukturveränderungen.
 - b. Eine zweiphasige Gewichtszunahme der linken geschädigten Niere mit Maxima nach 3 Stunden bzw. 3 und 5 Tagen wurde gefunden. Die rechte unbehandelte Niere zeigte ein gleichsinniges, quantitativ aber weniger ausgeprägtes Verhalten (Abb. 1).
 - c. Nach einer Abnahme der Kernvolumina um 27 % bei einer Manifestationszeit von 6 Stunden folgt eine Zunahme der Volumina bis zu 14 % der Norm bei einer Manifestationszeit von 2 Tagen (Abb. 2a).
- 3.) Diskussion der Ergebnisse:
 - a. Im Vordergrund der Ursachen der Schädigung der linken Niere steht ein Energiemangel und die Wirkung des verminderten Spüleffektes. Über Änderungen des Hydratationszustandes der Zelle bildeten sich die morphologischen Schäden aus.
 - b. Die erste Gewichtserhöhung der geschädigten Niere wird durch eine vorübergehende Stase erklärt. Dabei verlassen Plasmabestandteile die Blutbahn und führen zu einer Gewichtserhöhung. -

Die zweite Phase der Gewichtserhöhung ist auf eine Nephrohydrose und auf das Eindringen von Tubulusharn in das Interstitium zurückzuführen. - Die gleichsinnigen Veränderungen der nicht geschädigten Niere sind auf nervös-reflektorische Mechanismen und auf eine kompensatorische Hypertrophie zurückzuführen.

- c. Die Kernvolumenverminderung in der ersten Phase der postischämischen Zeit scheint ein Anpassungsvorgang der Kerne an die Energiemangelzustände zu sein. Die sich anschließende Kernvolumenvermehrung ist Ausdruck einer verstärkten anabiotischen Stoffwechselaktivität.

VI. TABELLEN UND ABBILDUNGEN
=====

Manifestationszeit	K	3h	6h	12h	1d	2d	3d	4d	5d	7d
	0,40 (0,38)	0,68 (0,48)	0,78 (0,50)	0,53 (0,42)	0,42 (0,40)	0,71 (0,52)	0,76 (0,52)	0,79 (0,55)	0,74 (0,46)	0,60 (0,43)
	0,43 (0,41)	0,62 (0,48)	0,56 (0,42)	0,59 (0,45)	0,43 (0,39)	0,60 (0,57)	0,76 (0,52)	0,64 (0,50)	0,85 (0,55)	0,68 (0,48)
Nieren- gewichte g/100gKG	0,42 (0,40)	0,54 (0,48)	0,55 (0,37)	0,56 (0,41)	0,43 (0,40)	0,76 (0,53)	0,81 (0,53)	0,67 (0,56)	0,73 (0,49)	0,61 (0,49)
	0,43 (0,43)	0,56 (0,45)	0,51 (0,39)	0,44 (0,44)	0,61 (0,53)	0,65 (0,44)	0,67 (0,54)	0,61 (0,46)	0,79 (0,47)	0,83 (0,51)
	0,39 (0,39)	- (0,41)	0,43 (0,48)	0,67 (0,40)	0,42 (0,54)	0,62 (0,54)	- (0,48)	0,67 (0,53)	0,87 (0,53)	- (0,47)
arithm.	0,41	0,60	0,57	0,56	0,46	0,67	0,75	0,67	0,79	0,68
Mittelwert	(0,40)	(0,47)	(0,42)	(0,44)	(0,42)	(0,52)	(0,52)	(0,51)	(0,50)	(0,47)

Tabelle 1: Nierengewichte

Es sind die Gewichte der rechten und der linken Nieren, umgerechnet pro 100g Körpergewicht (KG), aufgeführt für die Kontrolltiere (K) sowie für die Tiere der Manifestationszeiten von 3 Stunden bis 7 Tagen. Von sämtlichen Versuchsreihen wurde für beide Nieren der arithmetische Mittelwert errechnet. In Klammern sind jeweils die Gewichte der unbehandelten rechten Nieren aufgeführt.

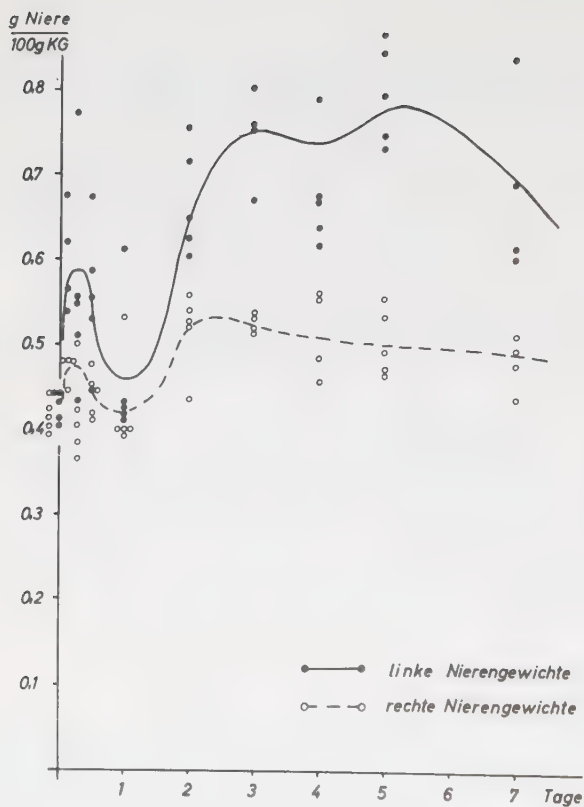


Abb. 1: Veränderungen der Nierengewichte

Nierengewichte als Funktion der Zeit zwischen Null und 7 Tagen: Die Punkte repräsentieren die Gewichte der linken Nieren (durchgezogene Kurve). Gewichte der rechten Niere unterbrochene Kurve.

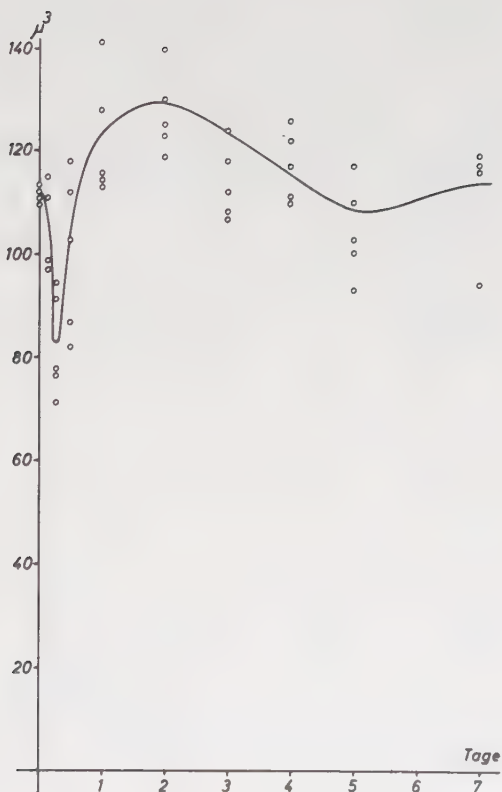


Abb. 2a: Verhalten der Kernvolumina

Arithmetische Mittelwerte der Kernvolumina
der Hauptstückepithelien als Funktion der
Zeit zwischen Null und 7 Tagen.

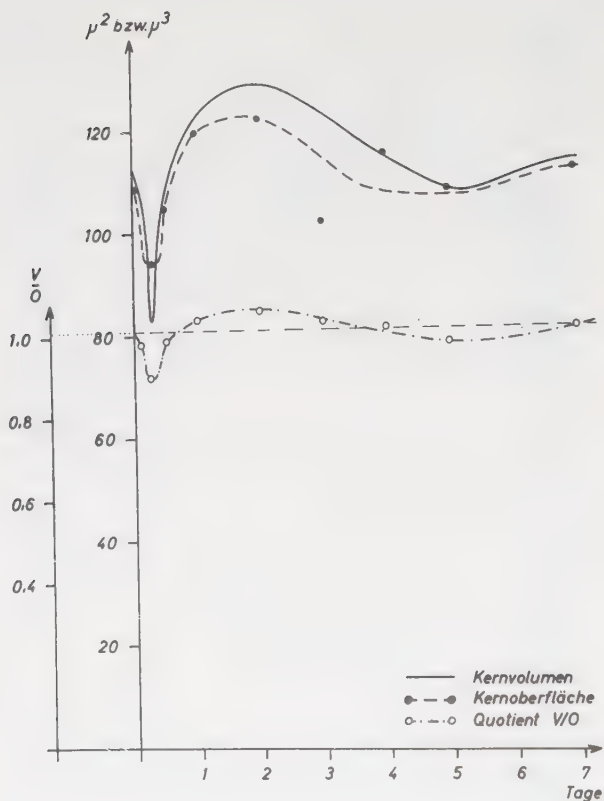


Abb. 2b: Verhalten der Kernoberflächen

Veränderungen der Zellkernoberflächen der Hauptstückepithelien als Funktion der Zeit (unterbrochene Kurve). Veränderungen der Kernvolumina = durchgezogene Kurve. Quotient Kernvolumen / Kernoberfläche: - - - -

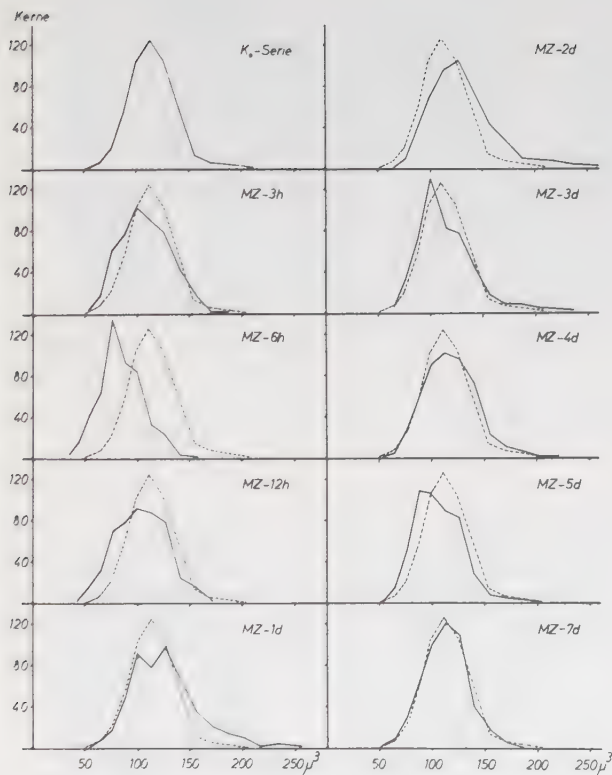


Abb. 3: Gaußsche Verteilungskurven

Durchgezogene Kurven stellen jeweils die Verteilung der Volumina der Kerne der entsprechenden Manifestationszeiten dar. Durch unterbrochene Kurven wird jeweils die Verteilung der Kontrolltiere sichtbar gemacht.

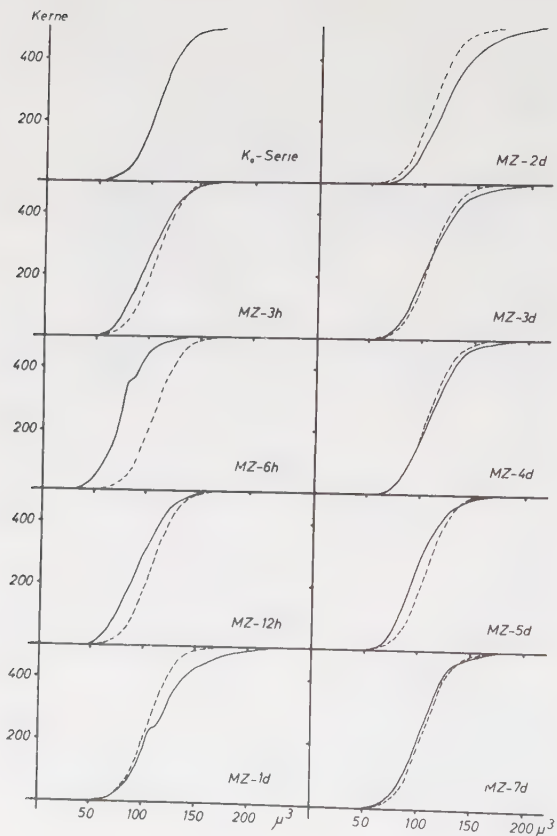


Abb. 4: Summenkurven

Addition der Kerne mit aufsteigendem Volumen.
 Ordinate: Anzahl der Kerne; Abszisse: Volumina.
 Verhalten der Kontrolltiere durch unterbrochene
 Kurven dargestellt.

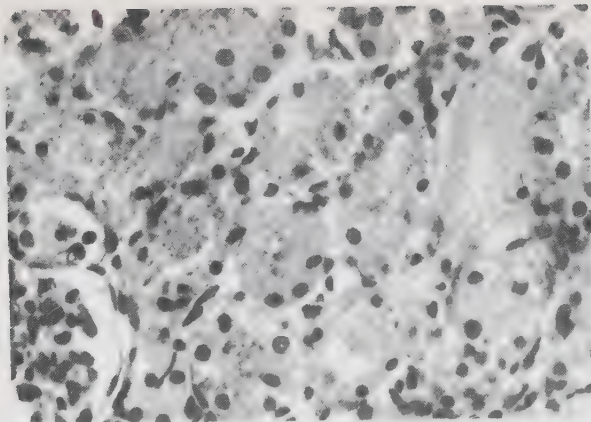


Abb. 5: Tubuli contorti I nach 12-stündiger Wiederdurchblutung. HE, ca. 400-fach. Trüb geschwollenes körniges Cytoplasma der Harnkanälchenepithelien. Lumen verquollen. Zahlreiche pyknotisch veränderte Kerne.

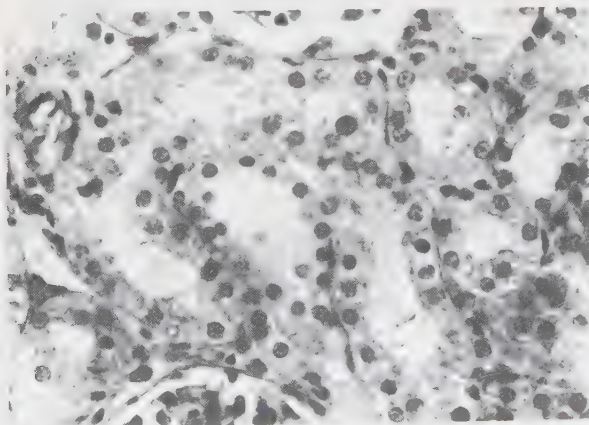


Abb. 6: Tubuli contorti I nach 2-tägiger Wiederdurchblutung. HE, ca. 400-fach. Ungleichmäßige Lockerung des Cytoplasmas. Kleine, teilweise kernnahe Vakuolen. Buntes Kernmuster.

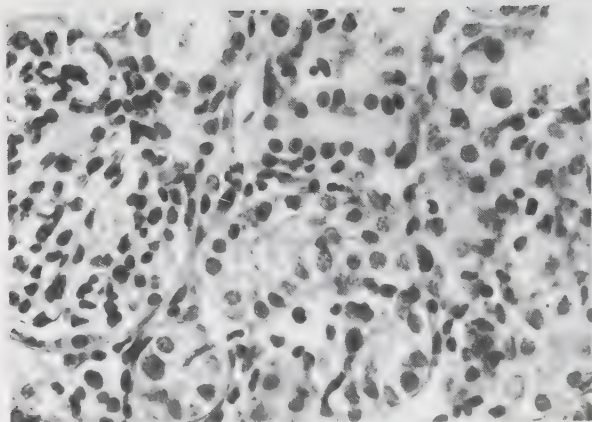


Abb. 7: Tubuli contorti I nach 3-tägiger Wiederdurchblutung. HE, ca. 400-fach. Unterschiedlich starker Zellhydrops.

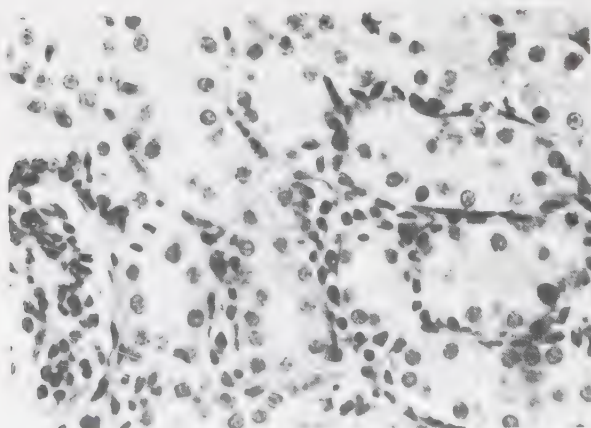


Abb. 8: Tubuli contorti I nach 4-tägiger Wiederdurchblutung. HE, ca. 400-fach. Trüb geschwollenes körniges Cytoplasma. Unterschiedlich starker Kernhydrops. Rechts neben dem Glomerulum eine Mitose.

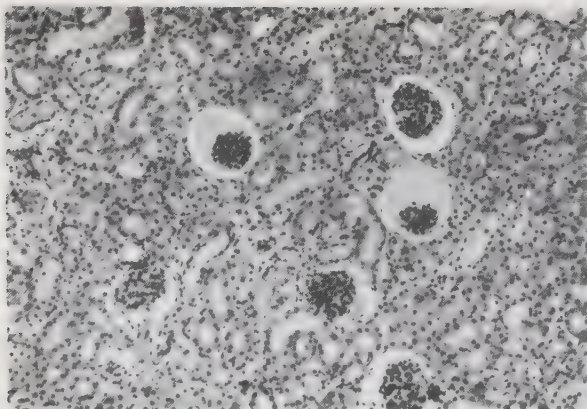


Abb. 9: Glomerula nach 3-stündiger Wiederdurchblutung. HE, ca. 100-fach. Im erweiterten Kapselraum homogene, mit Eosin angefärbte Substanzen.

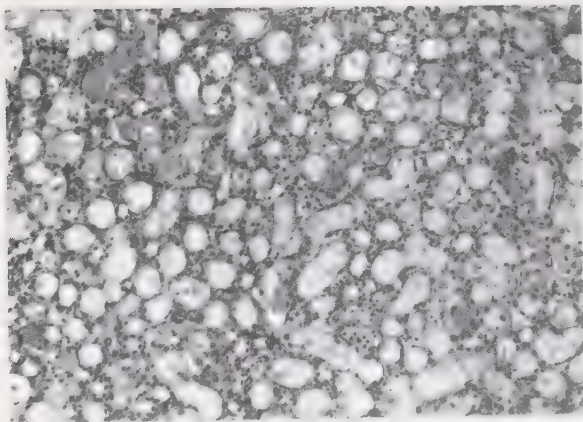


Abb. 10: Tubulusektasie nach 2-tägiger Wiederdurchblutung. HE, ca. 100-fach.

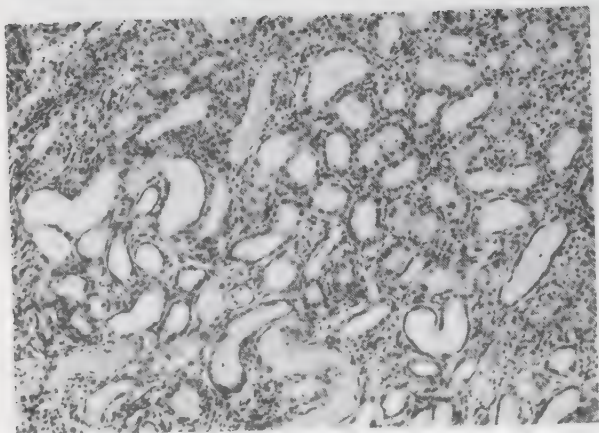


Abb. 11: Tubulusektasie nach 3-tägiger Wiederdurchblutung. HE, ca. 100-fach.

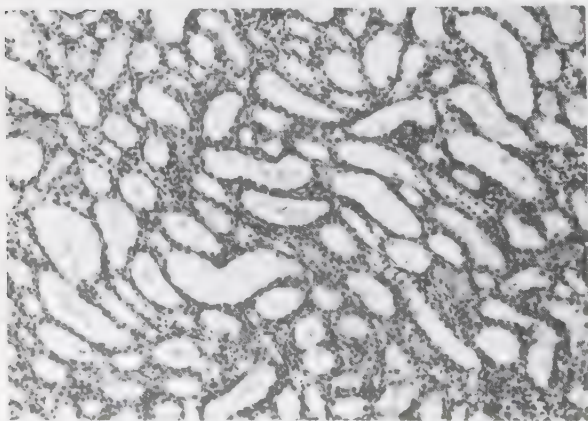


Abb. 12: Tubulusektasie nach 4-tägiger Wiederdurchblutung. HE, ca. 100-fach.

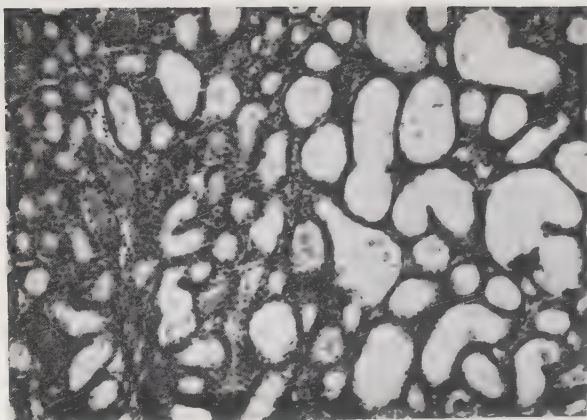


Abb. 13: Tubulusektasie nach 5-tägiger Wiederdurchblutung. HE, ca. 100-fach.

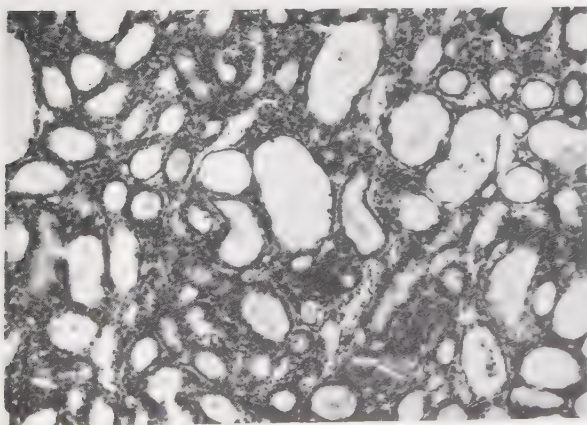


Abb. 14: Tubulusektasie nach 7-tägiger Wiederdurchblutung. HE, ca. 100-fach.

Ischämie. III. Karyometrie und Häufigkeitsanalyse des "bunten Kernmusters" während der Regeneration. Virchow's Arch.path.Anat. 337, 53-64 (1963)

18. C a s p e r s s o n, T.; T. F r e d e r i k s s o n
and K. G. T h o r s s o n : A microplanimeter
for maesurement of endonuclear structures.
Hereditas (Lund) 49, 201 (1935)
19. D i e f e n b a c h, H. und K. F e d e r l i n :
Vergleichende Kernmessungen an lebensfrischen
und verschieden fixierten Leberzellen. Frankf.
Zschr.Path. 66, 16-23 (1955)
20. D o e r r, W. und V. B e c k e r : Das morpholo-
gische Äquivalenzbild der Niere nach experi-
menteller Vergiftung mit Cyankali und Malon-
säure. Verh.Dtsch.Ges.Path. 35, (1951)
21. D u e s b e r g, R. und W. S c h r o e d e r :
Pathophysiologie und Klinik der Kollapszustän-
de. Leipzig: S. Hirzel 1944
22. E u l i g, F. und W. M o n d : Der Einfluß der
Fixierung auf das Kernvolumen. Zschr.wiss.
Mikrosk. 61, 201-209 (1953)
23. F e d e r l i n, K. und E. K ö s t e r : Der Einfluß
verschiedener Fixierungsmittel auf die Kern-
größen. Frankf.Zschr.Path. 65, 493-502 (1954)
24. G ö s s n e r, W.; G. S c h n e i d e r; M. S i e s s
und H. S t e g m a n n : Morphologisches und
humorales Stoffwechselgeschehen in der Leber,
Milz und Blut im Verlauf experimenteller Amy-
loidose. Virchow's Arch.path.Anat. 320,
326-373 (1951)

25. G r u n d m a n n, E. und G. B a c h : Amitosen, Endomitosen und Mitosen nach partieller Hepatektomie. Beitr.path.Anat. 123, 144-172 (1960)
26. H o f f, F.: Klinische Physiologie und Pathologie. Stuttgart: G. Thieme 1962
27. H o l l e, R.; G. B u r c k h a r d t; S. A r n d t und M. B l ö d o r n : Über manometrische, histochemische, histologische und phasenoptische Befunde bei ischämischer Hypoxydose. Virchow's Arch.path.Anat. 327, 150-205 (1955)
28. I l l i g, L.: Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der Stase. (Ein Beitrag zur Lehre von den örtlichen Kreislaufstörungen). Virchow's Arch.path.Anat. 326, 501-562 (1955)
29. J a c o b y, W.: Über das rhythmische Wachstum der Zellen durch Verdopplung ihres Volumens. Arch. Entwickl.Med.Org. 106, 124-192 (1925)
30. J a c o b y, W.: Die verschiedenen Arten des gesetzmäßigen Zellwachstums und ihre Beziehung zur Zellfunktion, Umwelt, Krankheit, maligne Geschwulstbildung und inneren Bauplan. Arch. Entwickl. Med.Org. 141, 584-692 (1942)
31. K a b o t h, U.: Funktionelle und morphologische Untersuchungen an der ischämisch geschädigten Rattenniere. Inaug.-Diss. Würzburg 1962
32. K e t t l e r, L.H.: Die blasige Entartung der Leber- und Nierenepithelien. Verh.Dtsch.Ges. Path. 34, 333-338 (1950)
33. K e t t l e r, L.H.; S i m o n, H. und H. D a v i d :

50. S a r r e, H.: Klinik der Nierenkrankheiten.
3. Freiburger Symposium. S. 174-178,
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955
51. S h e e h a n, H.L. and J.C. D a v i s : Renal
ischaemia with good reflow.
J.Path.Bact. 78, 351-377 (1959)
52. S t r u g o l d, H.: Hypoxydosen.
Klin.Wschr. 23, 221-222 (1944)
53. S t a e m m l e r, M.: Die akuten Nephrosen.
I. Die Sublimatnephrose. Virchow's Arch.
path.Anat. 328, 1-17 (1956)
54. S t a e m m l e r, M.: Die akuten Nephrosen.
III. Die Crush-Niere im Tierversuch.
Virchow's Arch.path.Anat. 329, 245-266 (1956)
55. S t a e m m l e r, M. und B. K a r h o f f : Die
akuten Nephrosen. II. Nierenschäden durch
Antibiotika. Virchow's Arch.path.Anat. 328,
481-502 (1956)
56. T h o e n e s, W.: Die Mikromorphologie des Nephron
in seiner Beziehung zur Funktion.
Klin. Wschr. 39, 504-518 (1961)
57. T h o e n e s, W.: Mikromorphologie des Nephron
nach temporärer Ischämie.
Stuttgart: G. Thieme 1964
58. V o s s, H.: Lokalisiertes Kernwachstum in der
Leber von Salamanderlarven nebst Bemerkungen
über eine neue Methode der Kernmessungen.
Anat.Anz. 82, 230-235 (1936)
59. V o s s, H.: Die Volumenbestimmung kugelförmiger

Kerne mit der indirekten oder Planimeter-
methode. Anat.Anz. 98, 41-46 (1951)

60. W a t z, Ch.: Experimentelle Untersuchungen über
morphologische und funktionelle Veränderungen
der Niere nach temporärer Ischämie.
Inaug.-Diss. Gießen 1957

61. v. W i e s z e n i e w s k i, W.: Veränderungen
nach temporärer Abklemmung der Nierenarterie.
Untersuchungen mit vitaler Färbung.
Beitr.path.Anat. 53, 129-150 (1912)

62. W o l l h e i m, E.: Tubuläre Insuffizienz und so-
genanntes "akutes Nierenversagen".
Münch.med.Wschr. 101, 597-601 (1959)

63. Z i m m e r m a n n, H.: Experimentelle histo-
logische, histochemische und funktionelle
Untersuchungen zur Frage der Nierenschädigung
nach temporärer Ischämie.
Beitr.path.Anat. 117, 65-84 (1957)

64. Z o l l i n g e r, U.: Phasenmikroskopische Be-
trachtungen über den Zelltod.
Schweiz.Zschr.Path. 11, 276-282 (1948)

Nachtrag:

T o t o v i ć, V.: Elektronenmikroskopische Unter-
suchungen über das Verhalten der Hauptstück-
epithelien beim experimentellen Nierenin-
farkt der Ratte.
Virchow's Arch.path.Anat. 1965 (im Druck)

L e b e n s l a u f

Am 15. Juli 1938 wurde ich als drittes Kind des Arztes Dr. med. Gerhard Kersten und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Felgner in Meiningen/Thüringen geboren. Ich habe noch drei jüngere Geschwister.

Von Herbst 1944 bis Sommer 1952 besuchte ich die Grundschule in Auma/Thüringen, von Herbst 1952 bis Herbst 1954 die Oberschule in Zeulenroda. 1954 mußten meine Eltern die sowjetisch besetzte Zone verlassen. 1955 ließ sich mein Vater als praktischer Arzt in Hofgeismar nieder. Am Realgymnasium Hofgeismar bestand ich am 2. 3. 1959 das Abitur.

Im Sommersemester 1959 begann ich mein Medizinstudium an der Philipps-Universität Marburg. Im April 1960 bestand ich das Vorphysikum und im Juli 1961 das Physikum.

In meinem ersten klinischen Semester studierte ich in Wien und im Sommersemester 1962 setzte ich mein Studium an der Philipps-Universität Marburg fort. Am 18. 2. 1965 bestand ich in Marburg das medizinische Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Marburg: Beckmann, Berendes, Bock, Braun-Falco, Bücher, Cleve, Dimroth, Dölle, Eggstein, Exner, Gedigk, Hamm, Hartmann, Hensel, Hess, Heuser, Hildebrandt, Hornung, Huber, Jacob, Kessler, Knauff, Lang, Linneweh, Lübbers, v.Manger-König, Mahr, Martini, Marx, du Mesnil de Rochmont Neubauer, Niessing, Oehme, Oksche, Overbeck, Petry, Rödeck, Sauer, Schleyer, Schmid, Schmitz, Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Stender, Straub, Streicher, Vogt, Walcher, Wendt, Würterle.

in Wien: Chiari, Fellingner, Kunz, Oppolzer, Solms.

Herrn Prof. Dr. med. P. Gedigk danke
ich herzlich für die Überlassung des
Themas und für die Arbeitsmöglichkeit
an dem Pathologischen Institut der
Philipps-Universität Marburg.

Bei Herrn Dr. med. D. Müller bedanke
ich mich sehr herzlich für die freund-
liche Unterstützung und Beratung bei
der Ausführung der Experimente und
der Bearbeitung.

